

Würzburg
1958
Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg
Vorstand: Professor Dr. Dr. W. Neumann

VERSUCHE ÜBER DEN EINFLUSS VON SILICONAEROSOLEN
AUF DAS DURCH OZON ERZEUGTE LUNGENÖDEM

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Friedrich W. Amend
aus Wölchingen/Baden

LANE MEDICAL LIBRARY
SAN FRANCISCO

Würzburg 1958

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg
Vorstand: Professor Dr. Dr. W. Neumann

VERSUCHE ÜBER DEN EINFLUSS VON SILICONAEROSOLEN
AUF DAS DURCH OZON ERZEUGTE LUNGENÖDEM

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Friedrich W. Amend
aus Wölchingen/Baden

Würzburg 1958

Referent: Professor Dr.Dr. W. Neumann

Tag der Promotion:

28. 2. 58

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

Meiner lieben Mutter
und dem Andenken meines
in Kriegsgefangenschaft verstorbenen Vaters
gewidmet

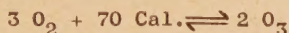
INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	
I. Toxikologische Bedeutung des Ozons	1
II. Problemstellung	9
B. VERSUCHSTEIL	14
I. Entschäumende Wirkung von Siliconen auf Serumlösungen in vitro	14
a) Versuchsanordnung	14
b) Ergebnisse	14
II. Silicaaerosole und Ozonlungenödem	16
a) Methodik	16
1. Ozonherstellung und Dosierung	16
2. Strömungsapparatur und Versuchskäfig	17
3. Analysenmethode	17
4. Versuchstiere	18
5. Aerosolbereitung	18
6. Versuchsablauf	19
b) Ergebnisse	20
C. DISKUSSION	23
D. ZUSAMMENFASSUNG	28
E. LITERATURNACHWEISE	I

EINLEITUNG

I. Toxikologische Bedeutung des Ozons

SCHÖNBEIN entdeckte im Jahre 1839 bei der Elektrolyse des Wassers eine Sauerstoffverbindung, die sich vom gewöhnlichen Sauerstoff durch ihren eigenartigen Geruch, die stärker oxydierende Wirkung und die negativ-elektrische Ladung abhob. Er nannte dieses neue, stechend-riechende Gas Ozon. Ozon ist dreiatomiger Sauerstoff. Zwischen den beiden Molekülarten des Sauerstoffs, O_2 und O_3 , besteht folgende Beziehung:



Ozon ist gegenüber Sauerstoff stark endotherm und daher energiereicher und reaktionsfähiger als dieser. Das Gleichgewicht wird nach dem Le Chatelier'schen Prinzip des kleinsten Zwanges durch starke Energiezufuhr auf die Seite des Ozons verschoben. Auf diese Weise kann der minimale Anteil des Ozons am ständig bestehenden Sauerstoff-Ozon-Gleichgewicht der Atmosphäre auf unter Umständen bedenkliche Konzentrationen ansteigen.

Solche Energiequellen für eine unkontrollierte Ozonbildung stellen elektrische Entladungen dar, sowohl stille Entladungen als auch Funkenentladungen wie in Spektrographen, in Elektrisiermaschinen, beim Elektroschweißen und in Hochfrequenzapparaten. Der bei diesem Ausgleich elektrischer Spannungsunterschiede auftretende "elektrische" Geruch beruht auf nichts anderem als Ozon.

Ferner bildet sich Ozon überall dort, wo UV-Strahlen auf Sauerstoff treffen.

Wenn man die Vielfalt der Möglichkeiten einer gefährvollen Begegnung des Menschen mit dem Reizgas Ozon einem ordnenden Prinzip unterwerfen will, so könnte man folgende Zweiteilung vornehmen:

1. Schädigungsmöglichkeiten bei der Herstellung und Verwendung von künstlich erzeugtem Ozon.
2. Schädigungsmöglichkeiten durch Ozon, welches als unerwünschtes Produkt bei verschiedensten Arbeitsprozessen oder sonstigen Vorgängen auftritt.

Ozon wird als sehr stark oxydierender Stoff mit einem Potential von $-2,07$ V bei 25° C nur von Fluor überboten. Auf Grund dieser mächtigen oxydierenden Eigenschaften findet Ozon ausgedehnte Anwendung in der organisch-chemischen Industrie. Die Ozonolyse, wobei ungesättigte Kohlenstoffverbindungen Ozon addieren mit nachfolgender Spaltung durch Hydrolyse, wird heute zur Herstellung gewisser organischer Verbindungen großtechnisch angewendet.

Die oxydierende Wirkung des Ozons auf die Phenolgruppe wird zur Reinigung industrieller Abfälle, die Phenol enthalten, ausgenützt. Phenole werden zu harmlosen Produkten oxydiert, die ohne Bedenken in die Flüsse abgeführt werden können.

Trinkwasser und Schwimmbeckenwasser kann mit Ozon entkeimt werden. Die bakterienschädigende Wirkung des O_3 beruht auf Abspaltung von naszierendem Sauerstoff unter Freiwerden von Energie bei Anwesenheit oxydierbarer organischer Substanzen. Gesundheitsschäden sind nur bei der Herstellung des zur Entkeimung verwendeten Ozons zu befürchten, nicht aber beim Genuß von ozonisiertem Wasser, da Ozon im Wasser sehr schnell zerfällt und das Ozon durch künstliche Belüftung des Wassers zudem eliminiert wird.

Während in den USA Ozon zur "Luftverbesserung" schon längst nicht mehr angewendet wird, wird bei uns dieses fragwürdige Verfahren jetzt noch propagiert. Bei Ozonkonzentrationen, die wahrnehmbare Gerüche aller Art maskieren könnten, überwiegen die schädlichen Eigenschaften des Ozons. Außerdem soll der desodorierende Effekt nur scheinbar bestehen, indem das Gas den Geruchssinn lähme (CROWDER).

Man versuchte auch, den CO-Gehalt der Auspuffgase in Garagen durch Einwirkung von Ozon herabzusetzen oder ganz zu eliminieren. Diese Versuche schlugen aber fehl (WATERS). In Anbetracht der Gefahren für die Gesundheit muß jeder Versuch einer "Luftverbesserung" mit Ozon abgelehnt werden.

In Verkenennung der starken Giftigkeit des Ozons konnte dieses Reizgas besonders in der Zahnheilkunde und Chirurgie zeitweilig als Therapeuticum Eingang finden. Ozon wurde zur desinfizierenden Behandlung gangränöser Zähne, der Gingivitis ulcerosa, Parodontose, infizierter Wunden nach chirurgischen Eingriffen, eiternder Fisteln und posttraumatischer Eiterungen empfohlen (BRAND; FISCH; MALKOWSKI; WEBER; PAYR; BRÄUNIG; THIEME; AUBOURG). Betont wurde dabei der Vor-

teil der Gasform des Ozons, das dadurch leichter als desinfizierende Flüssigkeiten in alle Gewebsspalten einzudringen vermag. Ozon übt aber schon in relativ geringen Konzentrationen starke Reizwirkungen auf die Atmungsorgane aus. In genügend hohen Konzentrationen kommt es bei Tieren zu schweren Lungenschädigungen: Lungenödem, akutes Emphysem und tödliche Erstickung. Ozon konnte sich deshalb als Therapeuticum nicht halten.

In neuester Zeit hat man wieder eine therapeutische Verwendung des Ozons diskutiert (TIRALA). Man behandelte periphere Durchblutungsstörungen mit Oxyon. Oxyon ist ein Gasgemisch aus ionisiertem Sauerstoff und Ozon. Dieses Gasgemisch wird dadurch gewonnen, daß reiner Sauerstoff durch eine zylindrische Elektrode geleitet wird, an die ein Wechselstrom von 4000-8000 V angelegt ist. Die Applikationsarten dieses Gasgemenges sind intramuskulär, intravenös, intraarteriell und als Gasspray zur Wundflächenbegasung.

Bei der "Sauerstoffblutwäsche" nach WEHRLI wird venöses Blut mit Sauerstoff durchperlt und mit gefiltertem UV-Licht bestrahlt. Es entstehen Spuren von Ozon. Der "Reizstoff" Ozon soll nach PISCHINGER Oxydoreduktionssysteme, darunter auch die ungesättigten Fettsäuren, reaktivieren. Dem Sauerstoff allein soll diese Wirkung fehlen (STEINBART).

Immer wieder taucht bei Diskussionen über die Toxizität des Ozons die Behauptung auf, Ozon sei an sich ungiftig, dagegen müßten die nach Einwirkung von Ozon auftretenden Störungen auf nitrose Gase zurückgeführt werden. Diese entstehen in der Tat bei elektrischen Entladungen und bei Herstellung des Ozons aus Luft. Zur Aufklärung der widersprechenden Meinungen wurden im Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg schon vor dem 2. Weltkrieg ausgedehnte tierexperimentelle Untersuchungen angestellt (NEUMANN, BEYER; RUST). Nach diesen Untersuchungen ist es gleichgültig, ob Ozon aus atmosphärischer Luft oder Bombensauerstoff gewonnen wird, denn die nitrosen Gase haben praktisch für die Giftigkeit des Ozons keine Bedeutung, obwohl das aus Luft hergestellte Ozon relativ mehr Stickoxyde enthält als das aus Bombensauerstoff. Auf NO_2 berechnet betrug die Konzentration der nitrosen Gase nur 3,2 % des vorhandenen Ozons, wenn dieses aus Luft hergestellt wurde und nur 0,05 % des Ozons aus Flaschensauerstoff. Diese gefundenen Mengen nitroser Gase können für die schweren Vergiftungserscheinungen nicht verantwortlich gemacht

werden, denn sie liegen weit unter den früher im Institut als toxisch festgestellten Konzentrationen der nitrosen Gase. Die Bronchitis, die Bronchopneumonie und das Lungenödem, die sich nach Einwirkung ozonhaltiger Luft einstellen können, sind demnach dem Ozon selbst und nicht anderen Beimengungen zuzuschreiben. Die Angaben von FISCH und PAYR über die Harmlosigkeit des Ozons sind also widerlegt. Auch SAUERWEIN lehnte 1950 die von PAYR vertretene Ansicht ab, wonach nitrosetreies Ozon ungiftig sei. Tierversuche und anschließende histologische Untersuchungen ergaben eine deutliche Atemgiftwirkung des Ozons.

Nach DIGGLE und GAGE soll Ozon mit NO_2 in niedrigen Konzentrationen teilweise zu N_2O_5 reagieren. Die toxischen Wirkungen von Ozon und Stickstoffpentoxyd ähneln sich nach Ansicht dieser Autoren in qualitativer Hinsicht, das letztere soll jedoch ungefähr dreimal aktiver sein als Ozon. Die Autoren betonen jedoch, eine signifikante Erhöhung der Toxizität einer Ozonatmosphäre durch die Anwesenheit von Stickoxyden träte erst dann in Erscheinung, wenn die Konzentration der Stickoxyde sich derjenigen des Ozons näherte.

Nach THORP hingegen soll den Stickoxyden bei der Toxizität des Ozons eine bedeutende Rolle zukommen. Das Ozon seiner Versuche war jedoch durch eine Funkenentladung in Luft und nicht durch die gewöhnlich angewendete stille Entladung erzeugt worden. Nur so erklärt sich der hohe Gehalt von 47 % Stickoxyden neben 53 % Ozon. In seinen Versuchen erreichte THORP mit reinem Ozon erst bei weit höheren Konzentrationen gleiche Erscheinungen wie mit dem durch Stickoxyde verunreinigten Ozon.

Der Bericht von THORP fand vielfache Kritik und in allen diesen Veröffentlichungen findet man die schon frühzeitig im Würzburger Pharmakologischen Institut gemachten Beobachtungen bestätigt: Die Erscheinungen nach Einwirkung ozonhaltiger Luft sind dem Ozon selbst und nicht anderen Beimengungen zuzuschreiben (EWELL; WATSON; WEAVER; SALTZMAN, BYERS u. HYSLOP; STOKINGER; SVIRBELY u. SALTZMAN sowie MITTLER, KING u. BURKHARDT)!

Ozon ist wesentlich giftiger als nitrose Gase. Ein Lungenödem durch Ozon bildet sich schon während der Einatmung aus. Ozon wirkt also ohne Latenzzeit. Bei nitrosen Gasen setzt dagegen die Bildung des Lungenödems erst nach einer Latenzzeit von unter Umständen mehreren Stunden ein. Die akute Reizwirkung auf die Schleimhäute der

Nase, des Rachens und der Luftröhre ist bei Ozon wesentlich stärker als bei nitrosen Gasen (NEUMANN u. BEYER). Möglicherweise findet diese starke Reizwirkung auf die Schleimhäute der oberen Atemwege durch die Beobachtungen von JORDAN und CARLSON eine Erklärung. Diese Autoren zeigten durch Tierversuche, daß rund 75 % des eingeatmeten Ozons im oberen Atmungstrakt abgebaut wird. Diese Tatsache ergab sich aus Experimenten an tracheotomierten Hunden und Kaninchen, bei denen ein Lungenödem ungefähr viermal so schnell auftrat (30 Min.) als bei Tieren, welche dieselbe Ozonkonzentration durch die Nase atmeten (2 Stunden). Diese Resultate bestärken die Ergebnisse von HILL und FLACK, die in der Ausatemungsluft keine meßbaren Mengen Ozon mehr nachweisen konnten.

Beim Höhenflug und Vorstoß in den Weltraum ist mit einem Kontakt mit Ozon zu rechnen. Man darf gespannt sein auf die entsprechenden Meßergebnisse der jüngsten Versuche mit Weltraumraketen. Es ist nicht ausgeschlossen, daß Ozon auch in Treibsätzen von Raketen Verwendung findet.

In der oberen Stratosphäre und unteren Mesosphäre bis 50 km Höhe etwa erzeugt das ultraviolette Sonnenlicht aus O_2 auf photochemischem Weg Ozon, das um 20 km Höhe stark angereichert gefunden wird. Abhängig von den meteorologischen Bedingungen fanden REGENER, PAETZOLD und PFOTZER um 20 km ein Maximum der Ozonkonzentration von $0,2-0,25 \text{ cm}^3 \text{ pro m}^3$ (ppm=parts per million). Über 50 km ist zu wenig Sauerstoff und unter 20 km Höhe zu wenig UV-Strahlung für eine wesentliche photochemische Bildung von Ozon vorhanden. Die atmosphärische Zirkulation bringt Teile des Höhenozons auch zur Erdoberfläche, wo es sich dem durch atmosphärische elektrische Entladungen entstandenen Ozon zugesellt. CARSTENSEN, HALL und SPIHAUS konnten eine große Zunahme des Ozongehaltes bei Gewittern feststellen. Ebenso steigt der Ozongehalt beim Passieren eines Tiefs und beim Ausbruch von Polarluft. Normalerweise sind die Ozonkonzentrationen in der Nähe der Erdoberfläche sehr gering und bewegen sich in der Größenordnung von 0 bis wenige Hundertstel ppm. Die Anwesenheit selbst dieser kleinen Ozonmengen aber verursacht mit der Zeit Brüchigwerden ausgespannten Naturgummis. Diese Eigenschaft macht man sich zum Ozonnachweis zunutze.

Neuerdings schreibt man schädliche Wirkungen des sog. "smog" auch einem beträchtlichen Gehalt an Ozon zu (HAAGEN-SMIT u. Mitarb.). WEBSTER definiert smog als "fog made heavier and darker by the smoke of a city". Nach ADAMS umfaßt der smog im Bassin von Los Angeles ein Gemisch von mehr als 70 Verunreinigungen chemischer Art, darunter Ozon, das Werte bis zu 0,3 ppm erreichen soll. Dieses Ozon soll durch eine Kette photochemischer Reaktionen entstehen, in die Spuren von NO_2 und Kohlenwasserstoffen neben molekularem Sauerstoff verflochten sind (MILLER, BROWN und FRANSON). Sowohl freies Ozon als auch Ozonide und Peroxyde ungesättigter Kohlenwasserstoffe der Auspuffgase von Kraftwagen werden als die unangenehmsten Bestandteile des smog verantwortlich gemacht (ADAMS; HAAGEN-SMIT; JOHNSTONE; LITTMANN und MAGILL; MAGILL; RENZETTI und ROMANOVSKY).

In den letzten Jahren mehrten sich Berichte über stärkere Ozonwirkungen, die von unkontrollierten Ozonquellen ausgingen. Um diesen Gefahren zu begegnen, vornehmlich bei Arbeiten in geschlossenen Räumen, muß mit Nachdruck eine adäquate Belüftung verlangt werden. TRUCHE berichtete 1951 über Ozonwirkungen bei Arbeitern, die fehlerhafte Porzellanisolatoren mit Strömen bis zu 125 000 V Spannung prüfen mußten. Die Leute klagten über ein Beengungsgefühl im Brustkorb, erschwerte Inspiration, Bindehaut- und Kehlkopfreizung sowie Augentränen. Diese Erscheinungen verschwanden im allgemeinen in frischer Luft. Der Autor verlangt für derartige Arbeiten gute Ventilationsverhältnisse und den Ausschluß von Arbeitern mit Lungenschäden, Herzschäden und starken Rauchern.

WILSKA berichtete im gleichen Jahr über die Folgeerscheinungen nach Einatmung von Ozon, das in der Nähe eines Funkenspektrographen auftrat. Die Ozonkonzentrationen, auch in der Nähe einer UV-Lampe, wurden jodometrisch bestimmt.

Während in der Nähe des Spektrographen die O_3 -Konzentration in der Luft innerhalb einer Stunde bis zu 1 ppm anstieg, lag in der Nähe der Quarzlampe die O_3 -Konzentration unter der Bestimmungsgrenze von 0,1 ppm. Die Erscheinungen bei dem exponierten Personal bestanden in einem deutlichen Reizeffekt des Respirationstraktes innerhalb von 15 Min. nach dem Einschalten, wenn das Ventilationssystem nicht angeschaltet war. Ähnliche Symptome zeigten sich bei laufender Ventilation, aber erst nach 3 bis 4 Stunden Exposition. Nach 2 Wochen

solcher Exposition traten deutliche Symptome chronischer Ozoneinwirkung auf, die sich in Kurzatmigkeit und ständigen Kopfschmerzen äußerten. Der Autor nimmt an, daß das Ozon durch die UV-Strahlung des Funkens oder Lichtbogens in einer verhältnismäßig weiten Entfernung von den Elektroden gebildet wird, von wo es nicht unmittelbar durch das Ventilationssystem entfernt werden kann, dagegen in nächster Nähe der Arbeiter ist.

Nach SOLINA und GORODINSKI schwankt der Ozongehalt in spektralanalytischen Laboratorien im Mittel zwischen 0,6 und 1,0 mg pro Kubikmeter Luft (0,3 - 0,5 ppm). In einigen Fällen konnten 2,5 bis 4,0 mg pro Kubikmeter (1,25 - 2,0 ppm) festgestellt werden. Diese Mengen rufen bei dauernder Einwirkung eine Herabsetzung der Arbeitsfähigkeit, Ermüdung, Kopfschmerz, nervöse Störungen, Reizung des oberen Atmungstraktes und Gewichtsverlust hervor. Als zulässige Höchstgrenze geben diese Autoren 0,1 mg Ozon pro Kubikmeter Luft (0,05 ppm) an. Die gefundenen Werte überschreiten also weit die zulässige Höchstgrenze. Dabei fanden sich Stickoxyde von 0,0006 bis 0,0012 mg pro Kubikmeter (0,0003 - 0,0006 ppm), als zulässige Höchstkonzentration gab man 0,005 mg pro Liter (0,003 ppm) an. Die gefundenen Mengen Stickoxydesind also verschwindend klein.

Neuerdings berichteten verschiedene Autoren (KLEINFELD und GIEL; KLEINFELD, GIEL und TABERSHAW; FERRY und GINTHER; VIGLIANI) über ein neuartiges Schweißverfahren, wobei die Elektrode von einem Inertgasmantel umgeben ist und Ozon in erheblichen Konzentrationen auftreten kann. Das Ozon soll durch die intensive UV-Strahlung bei diesem Schweißverfahren gebildet werden. FERRY und GINTHER fanden dabei Ozonwerte bis 0,6 ppm, während sie keine signifikanten Konzentrationen von Stickoxyden in derselben Atmosphäre feststellen konnten.

KLEINFELD und GIEL und KLEINFELD, GIEL und TABERSHAW beschrieben Krankheiterscheinungen bei drei Schweißern, die diese neue Schweißmethode anwendeten. In ihrer Arbeitsumgebung fand man maximal 9,2 ppm Ozon. Alle drei Betroffenen zeigten ähnliche Symptome, nämlich schweres Kopfweh, Dyspnoe, Husten und substernale Oppression. Ein Arbeiter bekam ein ausgeprägtes Lungenödem. Phosgen und nitrose Gase - die häufigsten Ursachen für ein Reizgas-Lungenödem - wurden durch Luftanalyse am Arbeitsplatz ausgeschlossen. Akuter Myocardinfarkt, der in einem Fall vermutet worden war, konnte im Elektrokardiogramm und auf Grund der weiteren Herzbeobachtung ausgeschlossen

werden. Ein Fall zeigte Bronchopneumonie. Auffällig war eine Erscheinung, die bisher bei Ozonvergiftungen noch nicht beschrieben worden war, nämlich das verzögerte Verschwinden von Restsymptomen. Neun Monate nach der Exposition, als alle klinischen und röntgenologischen Veränderungen verschwunden waren, klagte ein Arbeiter noch über Abgeschlagenheit, Husten, Dyspnoe bei Anstrengung und Gewichtsverlust.

GRISWOLD, CHAMBERS und MOTLEY beschrieben 1957 einen Versuch, bei dem ein Mann in einer Versuchskabine 2 Stunden lang einer Ozonkonzentration von 2 ppm exponiert war. Der Mann berichtete danach über Trockenheit des Mundes und Rachens, Herabsetzung der Konzentrationsfähigkeit und Auffassungsgabe sowie substernale Brustschmerzen während der Versuchsdauer. Coca-Cola hatte nicht mehr seinen üblichen Geschmack. Bindehautreizung und Nausea traten nicht auf. Nach Abschluß der Ozoneinwirkung war die Vitalkapazität um 13% reduziert, aber nach 22 Stunden war der Normalwert wieder erreicht.

STOKINGER, WAGNER und WRIGHT machten interessante tierexperimentelle Beobachtungen. Die Toxizität des Ozons verstärkte sich in auffallender Weise während körperlicher Anstrengung. Die weitere Beobachtung, daß Tiere, die relativ niedrigen Ozonkonzentrationen (1 ppm) über kurze Zeitspannen mehrmals exponiert worden waren, auffallend schnell eine Toleranz gegenüber mehrfach letalen Ozonkonzentrationen entwickelten, wurde durch Untersuchungen von MITTLER, KING und BURKHARDT sowie SVIRBELY und SALTZMAN bestätigt.

1957 arbeitete STOKINGER tierexperimentell sieben Faktoren heraus, die die Toxizität des Ozons modifizieren können. Vier davon: Jugendlichkeit (dünnere Alveolarsepten), körperliche Anstrengung, Alkohol und entzündliche Alterationen des Respirationstraktes verstärken die schädlichen Wirkungen des Ozons. Die übrigen drei Faktoren: Intermittierende Expositionen, Präexpositionen und Prämedikation reduzieren oder eliminieren die schädlichen Effekte des Ozons. Als schützende Prämedikation gegen das Oxydations Ozon erwiesen sich reduzierende Mittel. So verringerte das Vitamin C, das vor Expositionen von normalerweise stets letalen Ozonkonzentrationen gegeben wurde, die Mortalität der exponierten Mäuse in messbarem Ausmaß. STOKINGER erklärt mit der Herabsetzung der Ozontoxizität durch intermittierende Expositionen die Erscheinung, daß beim Menschen keine

Symptome durch den Ozongehalt des Los Angeles-smog berichtet wurden, obgleich signifikante Ozonkonzentrationen darin festgestellt wurden. Den geschilderten Beobachtungen STOKINGERS könnte einmal im Hinblick auf die toxikologische Bedeutung des Ozons beträchtliche praktische Bedeutung zukommen, wenn sich ihre Gültigkeit auch für den Menschen erweisen sollte.

Die zunehmende Erkenntnis und Beachtung der hohen Toxizität des Ozons erhellt schon aus einem Vergleich seiner Maximum Allowable Concentrations (MAC) der letzten Jahre. Die MAC wurde von 1 ppm im Jahre 1953 über 0,1 ppm in den Jahren 1954, 1955 und 1956 auf 0,05 ppm im Jahre 1957 gesenkt. Ozon gehört damit zu den giftigsten gasförmigen Stoffen überhaupt.

Ein Todesfall durch Ozon wurde bisher beim Menschen noch nicht bekannt. Andererseits aber steigen die Möglichkeiten eines gefährvollen Auftretens von Ozon im selben Maße wie die technische Entwicklung fortschreitet. Diese Einsicht veranlaßte ABEL SACHEZ DIAZ Ozon als "Gas der Zivilisation" zu bezeichnen.

II. PROBLEMSTELLUNG.

Ozon ist ein Reizgas und führt in genügend hoher Konzentration zu einem toxischen Lungenödem.

Nach tierexperimentellen Untersuchungen am Pharmakologischen Institut in Würzburg (FLURY u. NEUMANN; NEUMANN u. BEYER; RUST) liegt für Katzen der Grenzwert, bei dem histologisch schon Lungenschädigungen festzustellen sind, bei 0,012 mg Ozon pro Liter Luft (6,0 ppm) und 30 Min. Einwirkungszeit. Bei 0,05 mg/l (25,1 ppm) findet sich schon Lungenödem, bei 0,06 mg/l (30,1 ppm) ist das Ödem schon so stark, daß das Lungengewicht verdoppelt ist. 0,3 mg/l (150,3 ppm) führen bei halbstündiger Einatmung bei Katzen in einem Teil der Fälle 0,88 mg/l (440,8 ppm) immer zu tödlichem Lungenödem.

Als Reizgas entfaltet Ozon örtliche Wirkungen auf die Schleimhäute des gesamten Respirationstraktes. Die Einwirkung dieses chemisch äußerst aktiven und aggressiven Stoffes auf die organische Substanz der feinen Alveolen und namentlich deren Gefäße erklärt die Vergif-

tungssymptome. Die Alveolenoberfläche macht beim Menschen eine Fläche von 100-150 Quadratmetern aus. Der starke chemische Reiz schädigt die zarten Blutgefäßwände, das Blutwasser kann austreten und sich in die Lungenbläschen und in das Lungengewebe ergießen. Die Lunge schwillt an, und mit zunehmendem Lungenödem wächst auch die Atemnot. Die forcierte Atmung infolge der CO_2 -Überladung und des O_2 -Mangels des Blutes verwandelt die in die Lungenalveolen ausgetretene eiweißreiche Flüssigkeit in Schaum, welcher dann auch größere Bronchialverzweigungen anfüllt und verlegt. Der Auswurf wird schaumig, bald auch blutig durch aus den Gefäßen austretende rote Blutkörperchen. Die starke Schaumbildung ist die Ursache für den unzureichenden Gasaustausch im Alveolarraum. Durch die Verhinderung der Sauerstoffdiffusion werden die Zellen des Respirationsepithels zusätzlich geschädigt, denn die Alveolarzellen und die Zellen der Kapillarwände erhalten ihren Sauerstoff direkt aus der Alveolarluft. Die tatsächlich in die Alveolen ausgetretene Flüssigkeitsmenge kann dabei verhältnismäßig gering sein und würde ohne Schaumentwicklung nicht zu lebensbedrohenden Zuständen führen. Der fatale Endzustand eines jeden Lungenödems - gleich welcher Ätiologie - ist die jeden Gasaustausch blockierende Schaumbildung.

Das bisherige therapeutische Bemühen mußte sich auf symptomatische Maßnahmen beschränken: Zuführung von Sauerstoff (ohne CO_2), Überdruckatmung, Drosselung der Blutzufuhr zur Lunge durch Aderlässe, Zurücksaugen der ausgetretenen Flüssigkeit aus den Alveolen ins Blut durch intravenöse Injektionen hypertonischer Lösungen, Abdichtung der Kapillaren durch Ca- und Vitamin C-Injektionen, Morphingaben, Stützung von Herz und Kreislauf sowie Applikation von Quecksilberdiuretica.

LUISADA lenkte 1950 die Aufmerksamkeit auf die überragende Bedeutung der Schaumentwicklung für den tödlichen Ausgang des Lungenödems. Seitdem wurden verschiedene Mittel angewendet, die sich durch Einwirkung auf die Oberflächenspannung und damit Schaumbildung von Flüssigkeiten auszeichnen, z.B. Äthylalkohol, Äther, Octanol und Span 85 (Sorbitantrioleat)(LUISADA; REICH, ROSENBERG und METZ).

NICKERSON und CURRY berichteten 1955 über eine neuartige, symptomatische Behandlung des Lungenödems. Das Prinzip der Methode bestand

in folgendem: Geeignete Silicone verhüten schon in geringen Konzentrationen die Schaumbildung eiweißhaltiger Flüssigkeiten. In Tierexperimenten versuchten die genannten Autoren die Schaumbildung der eiweißreichen Ödemflüssigkeit beim Lungenödem mit physiologisch indifferenten Siliconen zu hemmen. Zu diesem Zweck wurden die Silicone als Aerosol der Einatemungsluft zugesetzt.

In den Untersuchungen von NICKERSON und CURRY wurden zwei Siliconaufbereitungen der Dow Corning Corp. besonders untersucht: XEC 151 (mit Antifoam A) u. XEF 215 (mit 500 cs Dimethylpolysiloxan). Geeignete Zusätze gewährleisteten dabei eine gute Mischbarkeit der Silicone mit Wasser. Nähere Angaben über die Dosierung der Aerosole werden nicht gemacht. Vorversuche mit Schaumhemmung von Serumlösungen in vitro (Schaumerzeugung mit Luftdurchperlung) ergaben eine fast 1000-fach stärkere Wirksamkeit von Siliconaufbereitungen gegenüber Äthanol.

Die Mortalität des Adrenalinödems bei Ratten und Kaninchen konnte durch therapeutische Siliconaerosolbehandlung wesentlich gedrückt, ebenso aber auch die Überlebensraten beim Chlorödem der Ratte erhöht werden.

Die günstigen Resultate der genannten Autoren veranlaßten uns, geeignete Silicone auch beim durch Ozon erzeugten Lungenödem zu prüfen, zumal ausgedehnte Untersuchungen der akuten und chronischen Toxizität der hochmolekularen Silicone weder zu lokalen noch allgemeinen toxischen Wirkungen von Bedeutung führten. So berichteten GLOXHUBER und HECHT in einer einschlägigen Arbeit: "Alle Tierversuche und die Selbstversuche von DE BARONDES, JUDGE, TOWNE und BAXTER mit intracutanen, subcutanen und intramuskulären Injektionen über die biologische Verträglichkeit von Siliconen zeigen praktisch ein gleiches Ergebnis: Die Silicone sind indifferente Körper, die weder auf der Haut zu irgendwelchen Schädigungen Anlaß geben, noch bei oraler oder parenteraler Zufuhr zu Vergiftungserscheinungen führen. Im Gewebe werden lediglich Fremdkörperreaktionen ausgelöst". GLOXHUBER und HECHT führten auch Tierversuche mit dem Siliconöl "Bayer 100" durch, das auch wir in unseren Versuchen anwendeten. Die Verträglichkeitsuntersuchungen der beiden Autoren erstreckten sich auf orale und parenterale Applikation sowie Inhalationsversuche. Zusammenfassend äußern GLOXHUBER und HECHT: "In Übereinstimmung mit den

Voruntersuchern ergaben sich in unseren Untersuchungen keine Anhaltspunkte dafür, daß die Siliconöle und die von uns untersuchten Siliconzubereitungen irgendwelche spezifische Giftwirkungen entfalten." In gleicher Weise vertreten alle anderen Autoren, die sich mit Siliconuntersuchungen beschäftigten, die Ansicht, daß die hochmolekularen Organopolysiloxane (Silicone) physiologisch inert sind (BARONDES, JUDGE, TOWNE und BAXTER; LEISS und PETER; MÜLLER; NICKERSON und CURRY; POLEMANN und FROITZHEIM; ROWE, SPENCER und BASS). Es wurden lediglich bei Menschen und Tieren nach Augeninstillationen von Siliconölen flüchtige conjunctivale Irritationen beobachtet.

Diesen übereinstimmenden Ergebnissen aller genannten Autoren stehen tierexperimentelle Untersuchungen von CUTTING gegenüber. CUTTING stellte bei Fütterungen junger Kaninchen mit einem Futter, dem 0,8% Cholesterin und 1% DC 200 bzw. Antifoam A in einer Konzentration von 0,025% bis 1% beigemischt worden war, nach 3-4 monatiger Versuchsdauer bei DC 200 tubuläre Nierenschädigungen und bei Antifoam A zelluläre Infiltrationen der Leber und Nieren fest. Für die Schwere dieser Organveränderungen macht der Verfasser die Siliconzusätze verantwortlich. Bei alleinigem Cholesterinfutter traten jedoch ähnliche, wenn auch nicht so schwere Organschäden auf. Bei Ratten hingegen wurden unter den gleichen Bedingungen keinerlei Veränderungen gefunden.

Infolge seiner Indifferenz ist Methylpolysilicon (DC-Antifoam A) in Nahrungsmitteln unbedenklich bis zu 10 ppm (LEHMANN).

Als entschäumende Mittel fanden Silicone in der Tiermedizin gegen die Tympanitis oder Trommelsucht der Wiederkäuer Anwendung (QUIN, AUSTIN und RATCLIFF). Bei diesem Krankheitsbild kann das im Verdauungstrakt als Schaum festgehaltene Methangas (aus der Zellulose der Nahrung) nicht entweichen.

In der Humanmedizin ging man gegen störende Schäume in der Lungenchirurgie durch Aerosole mit Siliconentschäumern vor (QUIN, AUSTIN und RATCLIFF). Siliconentschäumer wurden ferner für die Gastroskopie empfohlen, um die Sicht hindernde Schäume zum Zusammenbrechen zu bringen (DAILEY und RIDER).

Im Anschluß an die günstigen Ergebnisse ihrer Tierversuche regten NICKERSON und CURRY sowie LUISADA und CARDI eine klinische Prüfung der Siliconentschäumer bei der Behandlung des Lungenödems

beim Menschen an; auch speziell für Reizgasödeme wurden Silicaaerosole empfohlen (EHRLICHER).

In neuester Zeit haben BALAGOT, REYES und SADOVE mit einem neuen Präparat "No. 5507" experimentiert, das nach den Angaben dieser Autoren 0,01 % "Silicon" und 0,75 % Superinon - ein mehrwertiger Alkohol - neben 1 % Glycerin und 1 % Kaliumbikarbonat enthält. Bei 8 Patienten mit hämodynamischem Lungenödem - 5 Fälle werden etwas näher zitiert - soll das Präparat klinisch gut gewirkt haben. Der mögliche Anteil der neben "Silicon" inhalierten Stoffe wird nicht diskutiert.

VERSUCHSTEIL

I. ENTSCÄUMENDE WIRKUNG VON SILICONEN AUF SERUMLÖSUNGEN IN VITRO

a) Versuchsanordnung

In Vorversuchen wurde die schaumverhindernde Wirkung, der bei den Tierversuchen zerstäubten Emulsion SE II (30% Siliconöl "Bayer 100", 10% Tween 60 und 4% Glycerinmonostearat als emulgierende Bestandteile; das ganze Gemisch wurde homogenisiert und 1:1 mit Aqua dest. verdünnt) geprüft. Die Versuche führten wir mit einer 10%-igen Rinderserumlösung durch, die thermostatisch auf 20°, in einer weiteren Versuchsreihe auf 37° gehalten wurde. In graduierte Glaszylinder von 500 ml Inhalt wurden jeweils 50 ml der Serumlösung gefüllt und dazu dann die Siliconlösung mit wechselnden Gehalten an Siliconöl "Bayer 100" gegeben. Über eine Glasfritte wurde die Lösung mit einem konstanten, rotametrish gemessenen Luftstrom durchperlt und damit zum Schäumen gebracht.

b) Ergebnisse

Tabelle 1 Schaumbildung ohne Silicon bei 20° und 37°. Luftstrom: 4,0 l/h.

Versuch No.	Temp.	Schaumvolumen ^{x)} ml	Zeit
1	20°	450	7'30"
2	20°	450	7'10"
3	20°	450	7'47"
4	37°	450	6'30"
5	37°	450	6'40"
6	37°	450	6'20"

x) unter Abzug von 50 ml der Anfangslösung.

Tabelle 2 Schaumverhütung durch Siliconöl "Bayer 100"
in Rinderserumlösung (10%-ig).
Luftstrom: 4,0 l/h. Strömungsdauer: 8 Min.

Versuch No.	Konzentration von Siliconöl "Bayer 100" in %/ml	Schaumvolumen ^{x)} ml bei 20 Grad C.	Schaumvolumen ^{x)} ml bei 37 Grad C.
1	-	475	-
2	-	480	-
3	-	475	-
4	0,5	475	-
5	1,0	480	-
6	2,0	470	555
7	5,0	390	555
8	10,0	380	525
9	20,0	185	490
10	50,0	20	460
11	100,0	0	150
12	200,0	0	10
13	500,0	0	0

^{x)} unter Abzug von 50 ml der Anfangslösung.

Die Schaumbildung ist bei 37° stärker als bei 20° (Tab.1). Dem-
entsprechend ist auch die schaubrechende Wirkung von Siliconöl bei
37° geringer als bei Normaltemperatur (Tab.2); bei 37° mußte ca. die
vierfache Menge Siliconöl zugesetzt werden, um denselben schaumver-
hindernden Effekt wie bei 20° zu erreichen.

Setzt man die Absolutwerte unserer Ergebnisse zur wirksamsten
Siliconprobe von NICKERSON und CURRY in Vergleich, so benötigten wir
die hundertfache Menge (berechnet auf Silicongehalt) von unserem
Muster, um volle Schaumverhinderung zu erreichen.

II. SILICONAEROSOLE UND OZON-LUNGENÖDEM

a) Methodik

1. Ozonherstellung und Dosierung (vgl. Abb. 1)

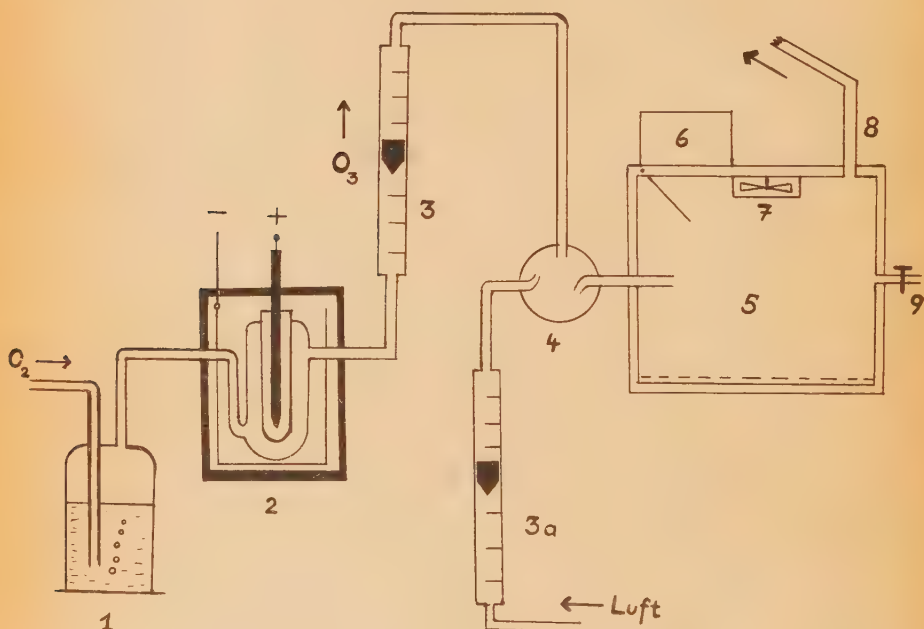


Abb. 1. Strömungsapparat für Versuche mit Ozon - Luftgemischen.
(Erklärung im Text)

Die Ozonherstellung erfolgte aus Flaschensauerstoff in Siemens-Berthelot'schen Röhren eines Demag-Laboratoriumsozonisators (2) mit einer bis zu drei Ozonisatorröhren, die parallel geschaltet waren. Die von einem Transformator erzeugte Hochspannung von 13 000 V Wechselstrom liegt einerseits geerdet an der Außenelektrode und andererseits nicht geerdet an der Innenelektrode. In dem mantelförmigen freien Raum zwischen Innen- und Außenelektrode vollzieht sich die

stille Entladung und dabei die teilweise Umwandlung des hindurchgeschickten Sauerstoffs in Ozon. Da die Ozonausbeute nur bei scharf getrocknetem Sauerstoff konstant bleibt, wurde dieser vor dem Ozonisator in zwei hintereinandergeschalteten Waschflaschen (1) mit konz. H_2SO_4 getrocknet. Der Sauerstoff-Ozonstrom wurde unter rotametrischer Messung (3) konstant gehalten. Eine Ozonröhre liefert so ca. 0,3 g Ozon pro Stunde.

Bei unseren Versuchen, die nach den Prinzipien des sog. "strömenden Gasgemisches" (FLURY und ZERNIK) ausgeführt wurden, erfolgte die genaue Dosierung des Ozongehaltes durch Beimischung wechselnder Mengen Luft über eine Mischkugel (4) in den konstanten Sauerstoff-Ozonstrom. Die beigemischte Luft entstammte einem Kompressor, wurde zur Reinigung durch Watteschichten geleitet und mit Rotameter 3a gemessen.

2. Strömungsapparatur und Versuchskäfig

Aus der Mischkugel (4) wurde das Ozon-Sauerstoff-Luft-Gemisch in den dichtschießenden Versuchsraum (5) von rund 200 l Inhalt eingeleitet. In diesen Versuchskäfig wurden die Tiere zu den Experimenten über eine Zubringerschleuse (6) eingeschleust. Ein elektrisch angetriebener Mischflügel (7) sorgte für eine gleichmäßige Verteilung des Gasgemenges. Ein Abzugsrohr (8) leitete das Gas-Luftgemisch einem kräftigen Exhaustor zu. Ein in eine Wand des Käfigs eingelassenes Glasrohr mit eingeschliffenem Hahn (9) diente zur Entnahme der Gasproben zur Analyse. Alle flexiblen Verbindungen der Strömungsapparatur waren aus ozonfesten Polyvinylchlorid-schläuchen. Ebenso wurden alle Gummidichtungen des Tierkäfigs mit ozonfesten Kunststoffen überzogen, da Gummi durch Ozon schnell brüchig wird und zerfällt.

3. Analysenmethode

Aus dem Tierkäfig wurden mit geeichten hochevakuierten Glaskolben mit eingeschliffenem Hahnaufsatz Gasproben über den Entnahmestutzen (9) nach jeweiliger kurzer Vorströmung entnommen. In dieses definierte Ozon - Luftgemisch im Glaskolben wurden dann mit geeichter Rekordspritze 20 ml 0,1 n Kaliumjodidlösung gespritzt, die mit 0,1 m Phosphatpuffer nach SØRENSEN auf p_H 7,0 (JULIARD und SILBERSCHATZ; WILSKA) eingestellt war. Der wieder verschlossene Kolben wurde wieder-

holt kräftig geschüttelt, darauf 10 ml Lösung entnommen, mit 1ccm 1 n Schwefelsäure angesäuert und nach Zugabe weniger Tropfen einer 1%-igen Stärkelösung unmittelbar mit 0,01 n Natriumthiosulfat aus einer Mikroburette titriert. Der Titration des Jodes mit Natriumthiosulfat liegt folgende Umsetzung zugrunde:



1 ccm 0,01 n Natriumthiosulfat entspricht 0,24 mg Ozon. Wir ermittelten die jeweils im Versuchskäfig vorhandene Ozonkonzentration bei Verwendung der oben angeführten Lösungen und Mengen nach folgendem Berechnungsansatz:

$$\frac{x \cdot 0,24 \cdot 2 \cdot 1000}{y} = z \text{ mg Ozon/Liter}$$

x = verbrauchte ccm 0,01 n Natriumthiosulfat

y = Inhalt des Glaskolbens in ccm, mit dem die Gasprobe dem Versuchskäfig entnommen wurde.

4. Versuchstiere

Die Versuche wurden mit weißen Mäusen, weißen Ratten und Kaninchen durchgeführt. Die Ratten waren überwiegend Inzuchttiere vom Stamm Sprague-Dawley, teilweise auch aus gemischten Populationen. Die Mäuse und Ratten wurden mit Hafer und Schwarzbrot gefüttert; die Kaninchen bekamen Grün- u. Rübenfutter. Die Tiere wurden paarweise in Drahtkäfigen unter konstanten Zimmertemperaturen gehalten.

5. Aerosolbereitung

Zu den Behandlungsversuchen standen uns Siliconpräparate der Firma Bayer, Leverkusens zur Verfügung. Im einzelnen kamen folgende Siliconzubereitungen zur Anwendung:

1. 'Entschäumer E', 1:1 mit Aqua dest. verdünnt; über die nähere Zusammensetzung lagen uns keine Angaben vor.
2. Siliconöl "Bayer 100" mit 140 cst. (cst.=kinematische Zähigkeit) bei 20°C.
3. Eine Emulsion mit 30% (Gewichtsprozente) Siliconöl "Bayer 100", 10% Tween 60 und 4% Glycerinmonostearat

als emulgierende Bestandteile; zur besseren Verstäubung wurde sie mit dest. Wasser 1:1 verdünnt und unter Erhitzen auf ca. 70° mit einem hochoberigen Homogenisator emulgiert.

Diese Siliconpräparate wurden in einem Spezial-Vernebler^{x)} mit Pressluft bei 2,5 atü. zerstäubt und über ein Bohrloch direkt in den Behandlungskäfig von ca. 20 l Inhalt eingeleitet. Die eben noch sichtbaren Aerosolwolken durchzogen den Glaskäfig und fanden über eine zweite Öffnung wieder Auslaß. Die im Käfig sitzenden Tiere mußten also das Silicaaerosol mit ihrer Atemluft einatmen. Diese Anordnung entspricht den Prinzipien der Rauminhalation. Die Behandlung dauerte immer eine halbe Stunde.

6. Versuchsablauf

Bei Betrieb des Ozonisators mit 1 oder 2 Röhren strömten wir konstant bei allen Versuchen mit 50 l Sauerstoff pro Stunde, bei Betrieb mit 3 Röhren erhöhten wir das Sauerstoffangebot auf 80 l/h. Die Röhren wurden eine halbe Stunde lang mit dem Sauerstoff durchströmt, um alle Luft aus dem Ozonisator zu verdrängen, erst dann wurde der Ozonisator in Betrieb gesetzt. Zur Sicherstellung einer gleichmäßigen Ozonkonzentration im ganzen Versuchskäfig wurde dann unter denselben Bedingungen, die während des Versuches herrschten, 1 Stunde vor Einschleusen der Tiere die ganze Apparatur durchströmt. Nach Ablauf dieser Zeit wurden mehrere Kontrollanalysen aus dem Tierkäfig entnommen und entsprechend ihrem Titrationsergebnis die Luftbeimischung zum Ozon-Sauerstoffstrom verändert. Erst nach Erreichen der angestrebten Konzentration begann der eigentliche Tierversuch. Während des Versuches selbst wurden 3 Gasanalysen entnommen und der Mittelwert aus den 3 Bestimmungen als wirksame Ozonkonzentration angesetzt.

Die Voranalysen ergaben immer einen etwas höheren Ozongehalt als die Analysen bei Anwesenheit der Tiere, was aus der Unbeständigkeit des Ozons und seiner leichten Reaktion mit organischen Substanzen zu erklären ist. Das Fell der Tiere und ihre feuchte Ausatemungsluft zersetzen das Ozon teilweise. Gegen Ende der Exposition näherte sich die Ozonkonzentration wieder dem Ausgangswert.

x) Pari-Optimal-Vernebler, Modell Primus, des Pari-Werkes Paul Ritzau, Starnberg am See.

Die Einwirkungszeit des Ozons auf die Tiere betrug, sofern nicht besonders vermerkt, stets 30 Minuten. Nach Ablauf dieser Expositionszeit wurden die Tiere sofort dem Versuchsraum entnommen. Ihre eine Hälfte wurde unmittelbar der Nachbehandlung mit Siliconaerosolen unterworfen, die andere Hälfte als Kontrollgruppe in ihre Käfige zur weiteren Beobachtung gebracht.

Nach Beendigung der halbstündigen Nachbehandlung wurden auch diese Tiere in ihre Käfige verbracht und weiter beobachtet.

Unmittelbar nach dem Tod eines Tieres wurde der Thorax geöffnet, die Trachea abgeklemmt, die Lungen herausgenommen und gewogen. Zur Auswertung ermittelten wir die Todeszeiten nach Versuchsbeginn, die relativen Lungengewichte (g/kg), bei manchen Versuchen die Atemfrequenzen nach Beendigung der Nachbehandlung; als weitere Kriterien dienten das makroskopische Bild der Lungen und in einem Teil der Fälle auch der mikroskopische Befund.

b) Ergebnisse

Die Resultate unserer Versuchsreihen sind in einer Tabelle 3 geordnet und übersichtlich dargestellt.

Vor Beginn der Tierexperimente wurde an 9 gesunden Mäusen das normale Durchschnittsgewicht der Lungen des in unseren Versuchen verwendeten Tierstammes ermittelt. Dabei ergab sich ein Durchschnittsgewicht von 7,8 g/kg Körpergewicht.

Zu Tabelle 3:

En.E 1:1 = "Entschäumer E", 1:1 mit Aqua dest. verdünnt.

Die genaue Zusammensetzung dieses Entschäumers ist uns nicht bekannt.

Sil.100 = Siliconöl "Bayer 100".

SE I = Siliconemulsion mit 30% Siliconöl "Bayer 100", 10% Tween 60 und 4% Glyzerinmonostearat.

SE II = SE I, im Verhältnis 1:1 mit Aqua dest. weiterverdünnt.

TABELLE III

Tierart	Anz. Tiere pro Versuch	Ozon- konz. mg/L	Dauer der Expos.	Nachbe- handlung mit	Lungengewicht g/kg Kontr., Behand.	Wirkg.	Überlebenszeit (Tage; Std.) Kontrollen, Behandelt	Wirkg.	Atemfrequenz pro Min. Kontr., Behand.	Wirkg.
Mäuse	10	0,08	30'	En. E 1:1	♂	♂	12h - 131' 1 überlebt	12h - 107' 1 überlebt	♂	+
Mäuse	6	0,11	30'	En. E 1:1	♂	♂	12h - 31' 1 überlebt	1 - 4 T	131	165
Mäuse	10	0,13	30'	En. E 1:1	♂	♂	2 T 3 überleben	4h - 33h 1 acht T	154	161
Mäuse	6	0,16	30'	En. E 1:1	26,0	26,3	11h 1 drei T	3h 30' 1 drei T	141	171
Mäuse	10	0,16	30'	En. E 1:1	23,2	20,3	6 h 4 überleben	14 h	190	154
Mäuse	10	0,20	30'	En. E 1:1	24,3	22,3	20 h 2 überleben	10 h 1 überlebt	♂	♂
Mäuse	6	0,41	30'	Sil. 100	♂	♂	2 T 1 überlebt	1h 30' - 3h 1 vier T	126	163
Mäuse	10	0,20	30'	Sil. 100	24,1	25,4	9 h 2 überleben	12 h 1 überlebt	178	186
Mäuse	9	0,25	30'	SE I	19,2	14,2	4h - 7h 1 überlebt	9h - 6T	♂	♂
Mäuse	10	0,29	30'	SE I	22,2	20,3	8 h 2 überleben	24 h 10 T ein Tier	♂	♂
Mäuse	10	0,35	30'	SE II	26,6	25,0	8 h 2 fünf T	8 h 1 vier, 2 überl.	♂	♂
Mäuse	10	0,35	30'	SE II	24,0	26,9	8 h	7 h	♂	♂
Mäuse	9	0,40	30'	SE II	32,2	26,9	51' 1 sieben T	4h 52'	♂	♂
Mäuse	10	0,41	30'	SE II	27,0	21,3	8h - 20h 2 zwei T, 2 überl, 1 vierl.	10 h 1 vierl.	134	111
Mäuse	10	0,85	15'	SE II	25,9	31,7	3 h 1 überlebt	5 h	♂	♂
Ratten	6	0,18	30'	En. E 1:1	21,4	19,0	3 h	7 h	123	87
Ratten	8	0,24	30'	SE II	20,5	19,8	8h - 20h 2 überleben	9 h	95	90
Kanin- chen	4	0,49	30'	SE II	♂	♂	3h 30' 1 überlebt	1h 30' 1 überlebt	167	130
Kanin- chen	4	0,59	30'	SE II	23,7	15,9	3h 30'	4h 30'	153	159
Bei Versuchen mit einer Vorbehandlung mit Silicaaerosol fanden wir folgende Ergebnisse:										
Mäuse	6	0,15	30'	En. E 1:1	24,2	21,1	9 h	5 h	♂	♂
Mäuse	6	0,17	30'	Sil. 100	♂	♂	12h - 6T	3h - 18h	♂	♂
Ratten	6	0,42	1 Std.	Sil. 100	29,7	35,1	51'	41'	♂	♂

Zur Auswertung kamen nur die Lungen der Tiere, die innerhalb 8 Stunden nach Versuchsbeginn verendet waren und gleich nach dem Tode obduziert werden konnten.

Die Überlebenszeiten errechnen sich vom Beginn der Exposition ab.

Bei Durchsicht unserer Versuchsergebnisse ergibt sich:

1. Hinsichtlich der Lungengewichte besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den nachbehandelten Tieren und den nicht nachbehandelten Kontrollen.
2. Das technische Entschäumerpräparat E (En.E 1:1) verkürzt die Überlebenszeit, die meisten nachbehandelten Tiere starben nach Behandlung mit diesem Präparat früher als die Kontrollen. Nur in einem Rattenversuch mit diesem Entschäumer E war die durchschnittliche Überlebenszeit der nachbehandelten Tiere mit 7 Std. gegenüber den Kontrollen um 4 Stunden verlängert.
3. Das reine Siliconöl 100 (140 cst. bei 20°C.) wirkt ebenfalls auf die Überlebenszeit eher verkürzend als verlängernd.
4. Die Emulsionen mit Siliconöl "Bayer 100", SE I und SE II, haben keinen deutlichen Einfluß auf die Überlebenszeit. In manchen Fällen kamen die nachbehandelten Tiere sogar früher ad exitum als die Kontrollen. Nur nach Einwirkung sehr hoher Ozonkonzentrationen (0,40 mg/l) wirkte die Emulsion SE II geringgradig lebensverlängernd.
5. Die Variierung der O_3 -Konzentration (Verdoppelung) bei gleichbleibendem c.t.-Produkt (halbe Expositionszeit) blieb ohne Einfluß auf die Überlebenszeit.
6. Auch Vorbehandlung mit Entschäumer E und Siliconöl "Bayer 100" war ohne günstigen Einfluß auf Ödemgrad und Überlebenszeit.
7. Sektionsbefunde:

Das makroskopische Aussehen der Lungen der Kontrolltiere ergab gegenüber den Lungen nachbehandelter Tiere einige auffällige Unterschiede.

Zunächst sei hervorgehoben, daß sich die Lungen der nicht nachbehandelten und der nachbehandelten Tiere in der Größe nicht

unterschieden. Diese Beobachtung findet eine Bestätigung durch die Lungengewichte, die ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Tiergruppen ergaben.

Die Lungen beider Kategorien waren sehr groß und überlagerten mehr oder weniger stark das Herz, welches in der Mehrzahl der Fälle dilatiert war. Nach Herausnahme kollabierten die Lungen nicht, auch nicht nach dem Durchschneiden.

Makroskopisch hatten die Lungen der unbehandelten Kontrolltiere folgende Charakteristica:

Hellrote Areale wechseln mit weißen Bezirken ab, die Lungenoberfläche erscheint marmoriert. Meist großblasiges Randemphysem. Unter der binokularen Lupe erweist sich die hellrot-weiße Marmorierung als durch emphysematische Lungenabschnitte bedingt, die mit schaumig-ödematös-hämorrhagischen Bezirken abwechseln.

Zu diesem Bild kontrastiert die mit Silicon behandelte Lunge im typischen Falle mit folgenden Eigenheiten:

Ausgedehnte Partien mit tiefrot gefärbtem glasigem Ödem, die nahezu die ganzen Lappen einnehmen. Gegen diese homogenen, glasierten Ödeme erscheint scharf abgesetzt ein weißes Randemphysem, das an der Lungenbasis besonders auffällig ausgebildet ist. Unter der binokularen Lupe erscheint die Lunge mit sero-sanguinöser Flüssigkeit erfüllt. Am Rande der Lappen besteht eine reine Lungenblähung, die das übrige Lungenniveau sichtbar überragt.

Mikroskopisch zeigten sowohl die Lungen behandelter Tiere als auch die der unbehandelten Kontrolltiere in verschiedenem Ausmaß - entsprechend der Schwere der vorausgegangenen Ozoneinwirkung - Alveolarödem, interstitielles Ödem, Partien mit Emphysem neben kleineren Partien mit Atelektasen, Epithelabhebungen mit subepithelialen hämorrhagischen Ergüssen, Epitheldissektionen, Blutfülle der Alveolar-kapillaren mit Verdickung der Alveolarsepten und teilweise Hämorrhagien. Wurde die Vergiftung längere Zeit überlebt, so fanden sich daneben lokalisierte Areale mit Rundzellen.

Das mikroskopische Bild der mit Silicon behandelten Lungen zeigt gegenüber den Lungen der Kontrolltiere keine grundsätzlichen Unterschiede.

DISKUSSION

Trotz vielfältiger therapeutischer Interventionen ist das akute Lungenödem jeglicher Genese nach wie vor mit hoher Mortalität belastet. Diese Tatsache zwingt uns, nach neuen Möglichkeiten einer wirksameren Therapie zu suchen.

Verschiedene Faktoren können den Austritt von Flüssigkeit aus dem Gefäßsystem über die kapillär-alveoläre Schranke in die Alveolarräume bewirken (BALAGOT, REYES u.SADOVE):

1. Erhöhung des Druckes in den Lungenkapillaren durch cardiovascular vaskuläre Bedingungen
2. Erhöhung der Permeabilität der Lungenkapillarwände
3. Verringerung des osmotischen Druckes der Plasmaproteine bei normalem Kapillardruck
4. Nervale Ursachen

Herkömmliche therapeutische Maßnahmen können nun für eine Ödemform durchaus nützlich sein, für eine andere dagegen geradezu kontraindiziert. Strophantin z.B. kann schon in kurativer Dosis Extrasystolen auslösen, wenn es bei einem Lungenödem in der Folge eines Koronarverschlusses gegeben wird. Ein Aderlaß, Quecksilberdiuretica und Morphin können bei gleichzeitig bestehendem Schockzustand den geringen venösen Rückfluß zum Herzen und das Schlagvolumen noch mehr vermindern. Sauerstoffüberdruckatmung ist gefährlich bei Mitvorliegen eines Lungenemphysems. Morphin und Barbiturate mögen bei einem Lungenödem, das durch unzureichende Herzleistung verursacht ist, von Nutzen sein, nicht aber bei zentralnervöser Genese, wo eine zentrale Dämpfung meist ungünstig wirken wird.

Aus diesen Gründen wäre eine Behandlungsmethode von großem Nutzen, die das Lungenödem symptomatisch - ungeachtet seiner Ätiologie - wirksam angehen könnte. Eine solche Therapie müßte schnell und ohne großen apparativen Aufwand durchführbar sein, sie dürfte eine gleichzeitige Behandlung des zugrunde liegenden pathologischen Prozesses nicht stören und keine zusätzliche Giftwirkung oder Gefahr in sich bergen. Um diese Bedingungen alle zu erfüllen, bedarf es eines Agens, das direkt in den Atmungsstrakt eingebracht werden kann und welches nicht toxisch und möglichst frei von allgemeinen Wirkungen ist.

Seitdem LUISADA im Jahre 1950 nachdrücklich auf die überragende

Bedeutung der Schaumbildung der Ödemflüssigkeit als Hindernis für den Gasaustausch hingewiesen hat, wurden verschiedene Mittel mit Beeinflussung der Oberflächenspannung von Flüssigkeiten geprüft, um das übermäßige Schäumen der Ödemflüssigkeit beim Atmungsvorgang einzudämmen. Infolge der Schaumbildung kann das wirksame Volumen eines intrapulmonalen Transsudates mehr als hundertfach ansteigen (NICKERSON u. CURRY).

Auf der Suche nach einem entschäumenden Mittel, das die oben geforderten Bedingungen erfüllt, stieß man auf die Gruppe der Siliconentschäumer. Diese Entschäumer wirken noch in sehr hoher Verdünnung und äußerst schnell.

NICKERSON u. CURRY berichteten über günstige Ergebnisse mit Siliconaerosolen bei der Behandlung von Lungenödemen bei Tieren; die Ödeme lösten sie bei Ratten durch intravenöse Gabe hoher Adrenalin-dosen oder durch Einwirkung von Chlorgas aus.

Wir untersuchten daraufhin in Tierexperimenten den Einfluß von Siliconaerosolen auf das durch Ozon erzeugte Lungenödem.

Die hier vorgelegten Befunde lassen den Wert einer Siliconbehandlung von Reizgasödemen, speziell aber des durch Ozon ausgelösten Lungenödems, zweifelhaft erscheinen.

Die Gründe dafür, daß Silicon auf das Adrenalinödem günstig, auf das Ozonödem aber eher ungünstig wirkt, sind wahrscheinlich vielfältig:

Das hämodynamische Lungenödem durch hohe Adrenalin-dosen läßt sich mit dem Reizgasödem durch Ozon nicht vergleichen. Das Adrenalinödem der Lunge ist eine Auswirkung der in pathologische Bereiche verschobenen hämodynamischen Bedingungen des Blutkreislaufs. Der Austritt des Blutplasmas aus den Gefäßen in das Lungenparenchym und die Alveolen erfolgt ohne anatomische Veränderungen der Gefäßwände. Die Adrenalinwirkung erfolgt stoßartig, ist von kurzer Dauer und das intakt gebliebene Alveolarepithel mit seiner großen Oberfläche hat nach Abklingen der Adrenalinwirkung seine Fähigkeit zur Rückresorption voll behalten.

Ganz anders liegen die Verhältnisse beim Reizgasödem durch Ozon. Hier entsteht das Ödem durch unmittelbaren Angriff auf die Struktur der Alveolarwände und Alveolarkapillaren; die Gefäße werden von außen lädiert, die Hämodynamik im Innern der Gefäße bleibt dabei

primär unberührt. Um es bildlich auszudrücken, könnte man von einem diffusen Leck der Lungenstrombahn sprechen. Die Gefäße und das Epithel der Alveolen sind für mehr oder weniger lange Zeit geschädigt und haben auch die Fähigkeit zur Rückresorption der Ödemflüssigkeit weitgehend verloren.

Eine therapeutische Wirksamkeit von Siliconen beim hämodynamischen Lungenödem könnte also denkbar sein, ohne daß gleichzeitig beim Reizödem durch Ozon dieselbe Wirkung bestehen müßte.

NICKERSON u. CURRY führten ihre Versuche am Chlorödem bei Ratten mit einer für Reizgasexperimente unzulänglichen Anordnung durch. Sie setzten ihre Versuchstiere nicht einer gleichbleibenden, zeitlich und konzentrationsmäßig steuerbaren Chlorkonzentration aus, wie sie im "strömenden Gasgemisch" (FLURY u. ZERNIK) gewährleistet ist. Vielmehr dosierten sie mit einer Glasspritze ein bestimmtes Chlorvolumen in einen dichten Glasraum mit den Tieren. Auf diese Weise erreicht man eine hohe Anfangskonzentration, die aber sehr rasch absinkt, da sich Chlor lebhaft mit dem Tierfell und der Luftfeuchte umsetzt und kein gleichmäßiger Nachstrom erfolgt; die tatsächlich wirksamen Chlorkonzentrationen sind damit auch nicht reproduzierbar.

Diese stoßartige Chloreinwirkung ist in gewisser Weise dem kurzdauernden Adrenalinstoß nach der intravenösen Einspritzung vergleichbar.

JÜTTNER konnte zeigen, daß das Chlorödem bei Ratten - nach Einwirkung des Chlors im "strömenden Gasgemisch" - durch Silicaaerosole nicht beeinflußt wird.

Folgende Gründe könnten das Mißlingen unserer Therapieversuche erklären:

1. Silicon gelangt in die tieferen Lungenabschnitte nicht in ausreichender Menge
2. Die Schaumverhütung löst ungünstige Mechanismen aus.
3. Die deutschen Siliconentschäumer sind möglicherweise weniger wirksam als die amerikanischen Muster

Nach SCHLEINZER streuen bei den heute angewendeten Aerosolherstellungsmethoden die Teilchengrößen über einen erheblichen Größenbereich. An den verschiedenen Oberflächen des Atemtraktes werden die entschäumenden Silicone in verschiedenem Ausmaß adsorbiert und inak-

tiviert (NICKERSON u. CURRY). Die Aerosole sind im allgemeinen sehr instabile Systeme, in besonderem Maße aber Silicaaerosole, da die hydrophoben Eigenschaften der Silicone einer Dispersion entgegenwirken. Mit einer gleichmäßigen Durchdringung der gesamten Lungen ist bei Aerosolverabreichung nicht zu rechnen, da schon bei normaler Atmung die Lungenabschnitte ungleichmäßig ventiliert werden.

Eine Gegenüberstellung der makroskopischen Befunde der Lungen nachbehandelter und nicht nachbehandelter Tiere ergab eindeutig, daß Silicon in beträchtlichem Ausmaß zur Wirkung gelangte. Die herausgenommene, nachbehandelte Lunge war charakterisiert durch ausgedehnte homogene, dunkelrote, glasige Bezirke, in denen aller Schaum zusammengebrochen war.

Der restliche Schaum, der aus der Schnittfläche quoll, war im allgemeinen feinblasig. Demgegenüber bot die nicht nachbehandelte Lunge eine marmorierte Oberfläche, wobei rosa-glasige Areale mit hellen emphysematischen Feldern wechselten. Im ganzen erschienen diese Lungen heller und aus den Schnittflächen quoll mehr grobbläsiger Schaum.

Diese makroskopischen Unterschiede fanden - wenn man von den unterschiedlichen Mengen an Ödemflüssigkeit absieht - keine Parallele im histologischen Bild: Bei beiden Lungentypen waren die Schäden an Alveolarwand und Septen gleich.

Demnach wird zwar die Schaumbildung einigermaßen in Schranken gehalten, der Mechanismus der Ozonwirkung an der Lunge jedoch bleibt unbeeinflusst. Der Nachfluß von Blutflüssigkeit aus den geschädigten Gefäßen bleibt ungehemmt, so daß die Vergiftung auch in Grenzkonzentrationen trotz einer Einschränkung der Schaumbildung tödlich endet. In Hilusnähe wird der Schaum schnell niedergeschlagen; nach einer halben Stunde war ein Flüssigkeitssee zu erkennen. Diese Flüssigkeitsbarriere verhindert ein weiteres Vordringen des Silicaaerosols in die peripheren Lungenabschnitte. Als den stark ozongeschädigten hilusnahen Lungengebieten fließt weiter Flüssigkeit nach und nach einer Stunde hat sich der zentrale Flüssigkeitssee bis zur Peripherie hin ausgedehnt. Die Lunge des nachbehandelten Tieres "schoppt" an.

Die Schaumverhütung beim ozongeschädigten Tier kann also ungünstige Mechanismen auslösen: Sie machen verständlich, daß unbehan-

delte Tiere vielfach länger lebten als behandelte. Die Schaumsäule in den Atemwegen ist leichter zu bewegen als eine Säule aus massiver Flüssigkeit. Schaum kann auch - besonders beim Vierbeiner - relativ leicht vom Atemtrakt in die Speisewege befördert werden; bei vielen unbehandelten Tieren war in Ösophagus und Magen verschluckter Schaum zu finden. Schließlich: Schaum in den Luftwegen schränkt zwar den Gasaustausch weitgehend ein, reine Flüssigkeit macht ihn aber unmöglich. Die Verhinderung des Gasaustausches führt zu einer Anoxie der Lungenkapillarwände.

Durch diese Anoxie wird aber die Permeabilität für das Blutplasma noch mehr erhöht (BALAGOT, REYES u.SADOVE). Das Tier ertrinkt in seinem eigenen Blutwasser.

Unter Umständen verläuft aber die Silicaaerosolbehandlung eines Reizgasödems beim Menschen nicht derart ungünstig wie die Tierversuche, weil der Mensch durch die anatomischen Verhältnisse seines Respirationstraktes (weitere und längere Atemwege) und seinen aufrechten Gang ganz andere Voraussetzungen mitbringt.

Bei unseren in vitro-Versuchen machten wir eine interessante Beobachtung. Die Temperatur der schäumenden Flüssigkeit hat einen Einfluß auf das Ausmaß der Schaumbildung. Bei solchen Versuchen mit 10 %iger Rinderserumlösung war die schaumhemmende Wirkung der auch in den Tierversuchen angewendeten Siliconemulsion bei 37° viermal schwächer als bei 20°. Versuche in vitro, die bei Normaltemperatur ausgeführt werden, können daher nur unter Vorbehalt zu den Verhältnissen in vivo in Beziehung gesetzt werden.

Zur Klärung der Frage, ob die amerikanischen Siliconentschäumer der Dow Corning Corporation den von uns benutzten etwa stark überlegen sind, wurden entsprechende Versuche mit gleicher Methodik angestellt. Danach wirkte der beste Entschäumer der Versuche von NICKERSON u.CURRY (XEC 151) in vitro geringgradig besser als die geprüften deutschen Präparate; der Einfluß auf das Nitrose- und Chlorödem der Ratte war aber gleich (HENSCHLER).

Nach den in dieser Arbeit vorgelegten Befunden kann eine Silicon-Aerosoltherapie des durch Einatmung von Ozon ausgelösten Lungenödems nicht empfohlen werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Bislang ist noch keine sicher wirksame Therapie von Reizgas-Lungenödemen bekannt. Da kürzlich von NICKERSON u. CURRY über gewisse Erfolge mit Silicaaerosolen beim Chlorgasödem der Ratte berichtet wurde, sollte durch die hier beschriebenen Tierversuche geklärt werden, ob solche Stoffe auch einen günstigen Einfluß auf das Lungenödem nach Einatmung von Ozon ausüben, dessen toxikologische Bedeutung eingehend gewürdigt wird.

Silicone gelten als physiologisch indifferent und lassen schon in ganz geringen Konzentrationen Schäume zusammenbrechen. Gerade die Schaumentwicklung spielt bei allen Lungenödemenformen eine entscheidende Rolle und wird durch die fortschreitende Behinderung des Gasaustausches bei Anwesenheit selbst kleiner Flüssigkeitsmengen schließlich zur Todesursache.

Vorversuche mit schäumender Rinderserumlösung in vitro bestätigten die gute schaumverhütende Wirksamkeit der verwendeten, emulgierten Dimethylpolysiloxane; allerdings ist der Entschäumereffekt bei Körpertemperatur viermal geringer als bei 20°.

Toxische Lungenödeme wurden im sog. "strömenden Gasgemisch" unter laufender analytischer Kontrolle der aktuellen Konzentrationen erzeugt; das Ozon lieferte ein nach dem Siemens-Berthelot'schen Prinzip arbeitender Ozonisator, der mit reinem Flaschensauerstoff gespeist wurde.

Nach halbstündiger Exposition inhalierte die Hälfte der pro Versuch eingesetzten Tiere ein Silicaaerosol, das ein mit 2,5 atü Druckluft beschickter Spezialvernebler bereitete.

Als Kriterien einer therapeutischen Wirksamkeit dienten die Überlebensraten, Überlebenszeiten, Gewicht und Aussehen der Lungen sowie zum Teil auch die Atemfrequenzen bei den behandelten und Kontrollierten.

Der Allgemeinzustand der Tiere besserte sich vielfach kurzdauernd zu Beginn der Aerosolbehandlung, und das makroskopische Bild der Lungen behandelter Tiere wies darauf hin, daß Silicon in gewissen Bezirken zur Wirkung gelangt war; während die Lungen der Kontrolltiere ein vorwiegend blasiges Ödem zeigten, imponierten bei

den mit Silicon behandelten Tieren größere Lungenareale eines rein glasigen, homogenen Ödems. Die Silicaaerosol-Behandlung wirkte jedoch nicht lebensverlängernd, die Lungengewichte wurden nicht beeinflusst. Die histologischen Bilder der Lungenstruktur siliconbehandelter Tiere wiesen keine Unterschiede gegenüber ozonvergifteten, aber sonst unbehandelten Kontrolltieren auf.

Diese Befunde machen wahrscheinlich, daß sich durch den uneinflußten Nachstrom von Ödemflüssigkeit aus den lädierten Alveolarwänden größere Partien der Lungen mit massiver Flüssigkeit füllen, mehr und mehr konfluieren und schließlich den Gasaustausch, der bei Ödemschaum noch geringgradig möglich war, ganz ausschalten. Diese ungünstigen Folgen der Schaumniederschlagung durch Silicaaerosole lassen die Tiere schließlich an akuter Erstickung verenden.

Eine Silicon-Aerosolbehandlung des durch Einatmung von Ozon ausgelösten Reizgas-Lungenödems kann nach den hier vorliegenden Untersuchungen nicht empfohlen werden.

Herrn Professor Dr.Dr. W. Neumann spreche ich für die freundliche Überlassung des Themas, für die mir am Pharmakologischen Institut gebotene Arbeitsmöglichkeit sowie die Übernahme des Referates meine größte Dankbarkeit aus.

Herrn Privatdozenten Dr.med.habil.D. Henschler möchte ich an dieser Stelle für die vielen Anregungen und die freundliche Anleitung bei meiner Arbeit meinen herzlichsten Dank aussprechen.

LITERATURNACHWEISE

- ADAMS, D.F.: Arch.Industr.Health 14, 229 (1956)
- AUBOURG, P.: Mém.Acad.chir.65,1183 (1939)
zit.n.Chem.Abstr.34,6707 (1940)
- BALAGOT, R.C., J.Amer.Med.Assoc.163,630 (1957)
R.M.REYES u.M.S.SADOVE:
- BARONDES, R. de, Mil.Surgeon.106,379 (1950)
W.D.JUDGE, Ch.G.TOWNE zit.n.GLOXHUBER u.HECHT
u.M.L.BAXTER:
- BRÄUNIG, H.: Diss.Würzburg 1939
- BRAND, Th.: a) Diss.Würzburg 1939
b) Dtsch.zahnärztl.Wschr.472 (1940)
- CARSTENSEN, L., C.HALL Trans.Am.Geophys.Un.435 (1941)
u.A.F.SPIHAUS: zit.n.Chem.Abstr.36,2767 (1942)
- CROWDER, T.R.: J.Industr.Hyg.23(abstracts),211 (1941)
- CUTTING, W.C.: Stanford Med.Bull.10,23 (1952)
- DAILEY, M.E. u. J.Amer.Med.Assoc.155,859 (1954)
J.A.RIDER:
- DIAZ, A.S.: Industria (Santiago de Chile) 55,463 (1939)
zit.n.Chem.Zbl.2,2031 (1939)
- DIGGLE, W.M. u.J.C.GAGE:Brit.J.Industr.Med.12,60 (1955)
- EHRLICHER, H.: Arbeitsschutz, 276 (1956)
- EWELL, A.W.: News Edit.,Amer.Chem.Soc.19,1102 (1941)
zit.n.STOKINGER, H.E. (a)
- FERRY, J.F. u. Amer.Industr.Hyg.A.Quart.13,196 (1952)
G.B.GINTHER: zit.n.Chem.Abstr.47,10445 (1953)
- FISCH, E.A.: Zahnärztl.Rdsch.22,952 (1936)
- FLURY, F. und W.NEUMANN: Naturforsch.u.Med.in Deutschl.1939-1946
Band 63. Pharmakologie u.Toxikologie;
Teil III, S.155
- FLURY, F. u.F.ZERNIK: Schädliche Gase. Verlag Julius Springer,
Berlin 1931; S.95
- GLOXHUBER, Ch. u. Arzneimittel-Forsch.5,10 (1955)
G.HECHT:
- GRISWOLD, S.S., Arch.Industr.Health 15,108 (1957)
L.A.CHAMBERS u.
H.L.MOTLEY

- HAAGEN-SMIT, A.J.: a) Air-Pollution Problem in Los Angeles
Eng. & Sc.Dec., 1950
zit.n.STOKINGER, H.E. (a)
b) Industr.Engng.Chem.44,1342 (1952)
zit.nach STOKINGER, H.E. (a)
c) California Inst.Technol.Ibid.131
zit.n.Chem.Abstr.48,8453 (1954)
- HAAGEN-SMIT, A.J., C.E.BRADLEY u.M.M.FOX: Industr.Engng.Chem.45,2086 (1953)
zit.n.STOKINGER, H.E. (a)
- HENSCHLER, D.: Unveröff.Versuche
- HILL, L.H. u. M.FLACK: Proc.Roy.Soc.84,404 (1912)
zit.n.STOKINGER, H.E. (a)
- JOHNSTONE, H.F.: J.Hyg.a.Tox.30,358 (1948)
- JORDAN, E.O. u. A.J.CARLSON: J.Amer.Med.Assoc.61,1007 (1913)
zit.n.STOKINGER, H.E. (a)
- JÜTTNER, A.: Diss.Würzburg 1958
- JULIARD, A. u. S.SILBERSCHATZ: Bull.Soc.chim.Belge 37 (1928) 205, C. (1928)
II 1014
zit.n.WILSKA, S.
- KLEINFELD, M. u. Ch.GIEL: Amer.J.Med.Sc.231,638 (1956)
Ch.GIEL:
- KLEINFELD, M., Ch.GIEL Arch.Industr.Health 15,27 (1956)
u. J.R.TABERSHAW:
- LEHMANN: Food and Drug Offic.14,82 (1950)
zit.n.GLOXHUBER, Ch. u. HECHT, G.
- LEISS, F. u. K.H.PETER: Arzneimittel-Forsch.4,571,614,664 (1954)
- LITTMANN, F.E. u. P.L.MAGILL: Stanford Research Inst.Ibid.29-34
zit.n.Chem.Abstr.48,6625 (1954)
- LUISADA, A.A.: a) Proc.Soc.Exper.Biol.Med.74,215 (1950)
b) Circulation 2,872 (1950)
- LUISADA, A.A. u. L.CARDI: Circulation Res.3,510 (1953)
zit.n.Biol.Abstr.30, S.1338, No.13701 (1956)
- MAGILL, P.L.: Proc.Nat.Air Pollution Symposium 1949,
1,61-8 (1951)
zit.n.ChemAbstr.46,7687 (1952)
- MALKOWSKI, G.: Zahnärztl.Rdsch.1488 (1939)
- MILLER, A., C.BROWN Science 123,934 (1956)
u.K.D.FRANSON:
- MITTLER, S., M.KING Arch.Industr.Health 15,191 (1957)
u. B.BURKHARDT:

- MÜLLER, R.: Pharmazie 9, 949 (1954)
- NEUMANN, W. u. K.BEYER: a) Naunyn-Schmiedebergs Arch.exper.Path. 208, 47 (1949)
b) unveröff.Versuche
- NICKERSON, M. und C.F.CURRY: J.Pharmacol.Exper.Therap. 114, 138 (1955)
- PAYR, E.: Arch.f.klin.Chir. 183, 231 (1935)
- PISCHINGER, A.: zit.n.STEINBART, H.
- POLEMAN, G. u. G.FROITZHEIM: Arzneimittel-Forsch. 3, 457 (1953)
- QUIN, A.H., AUSTIN u. RATCLIFF: a) J.Amer.Vet.Med.Ass. 114, 313 (1949)
zit.n.MÜLLER, R.
b) Werkstoffe u.Korrosion 7, 270 (1953)
zit.n.MÜLLER, R.
- REGENER, E.: J.Atmospheric Terrest. Physics 2, 173 (1952)
zit.n.Chem.Abstr. 47, 3632 (1953)
- REGENER, E., H.K.PAETZOLD Naturwissenschaften 37, 559 (1950)
u. G.PFOTZER:
- REICH, N.E., B.A.ROSEN- Dis. Chest 23, 43 (1953)
BERG u. M.METZ:
- RENZETTI, N.A. u. Arch.Industr.Health 14, 458 (1956)
J.C.ROMANOVSKY:
- ROWE, V.K., H.C.SPENCER a) J.Hyg.a.Tox. 30, 6, 332 (1948)
u. S.L.BASS: b) J.Industr.Hyg.Occup.Med. 1, 539 (1950)
- RUST, M.: Diss.Würzburg 1938
- SALTZMAN, B.E., Arch.Industr.Health 14 (abstracts),
D.H.BYERS u.F.L.HYSLOP: 195 (1956)
- SAUERWEIN, E.: Dtsch.zahnärztl.Z. 5, 668 (1950)
- SCHLEINZER, R.: Allergie 3, 2 (1954)
- SOLINA, S.M., S.M.GORODINSKI, S.I.KRAPIWENZWA, O.D.CHALISOWA, M.P.SCHELUDJAKOWA, W.A.SCHTSCHIRSKAJA u. Je.A.MUMSHU: Nachr.Akad.Wiss.UdSSR,phys.Ser. 14, 703 (1950)
zit.n.Chem.Ztbl. 2, 2092 (1951)
- STEINBART, H.: Therap.woche 7, 122 (1956/57)
- STOKINGER, H.E.: a) Arch.Industr.Hyg. 9, 366 (1954)
b) Arch.Industr.Health 15, 181 (1957)

- STOKINGER, H.E.,
W.D.WAGNER u.
P.G.WRIGHT: Arch.Industr.Health 14,158 (1956)
- SVIRBELY, J.L. u.
B.E.SALTZMAN: Arch.Industr.Health 15,111 (1957)
- THIEME, J.: Münch.med.Wschr.45,1780 (1937)
- THORP, C.E.: a) News Edit.,Amer.Chem.Soc.19,686 (1941)
zit.n.STOKINGER, H.E. (a)
b) Industr.Med.19,49 (1950)
zit.n.STOKINGER, H.E. (a)
c) Brit.J.Industr.Med.7 (abstracts),
207 (1950)
- TIRALA, L.: Therap.woche 7,344 (1956/57)
- TRUCHE, R.: Arch.mal.profess.12,55 (1951)
- VIGLIANI, E.C.: Med.lavoro, Milano 48,375 (1957)
zit.n.Bull.Hyg.32,1171 (1957)
- WATERS, C.E.: Amer.Chem.J.30,50 (1903)
zit.n.STOKINGER, H.E. (a)
- WATSON, R.D.: Industr.Engng.Chem.36,559 (1944)
zit.n.STOKINGER, H.E. (a)
- WEAVER, E.R.: Report 1328, U.S.Department of Commerce,
National Bureau of Standards, 1951
zit.n.STOKINGER, H.E. (a)
- WEBER, H.J.: Dtsch.zahnärztl.Wschr.403 (1940)
- WEBSTER: zit.n.ADAMS, D.F.
- WEHRLI, F.: zit.n.STEINBART, H.
- WILSKA, S.: Acta chem.scand.5,1359 (1951)

LEBENS LAUF

Am 3. Juli 1928 wurde ich als Sohn des Rektors Wilhelm Amend und seiner Ehefrau Ida, geb. Wabel in Wölchingen/Baden geboren.

Nach vierjährigem Besuch der Volksschule in Wölchingen trat ich 1939 in die Tulla-Oberschule in Mannheim ein. Als diese im Jahre 1943 evakuiert wurde, besuchte ich bis zum Sommer 1944 die Deutsche Oberschule in Krakau. Ende 1944 übersiedelte ich mit dieser Schule in die Tschechoslowakei.

Im Frühjahr 1945 wurde ich zum Reichsarbeitsdienst eingezogen und geriet kurz vor Kriegsende in Kriegsgefangenschaft.

Nach meiner Entlassung im Jahre 1946 trat ich in die Deutschordens-Oberschule in Bad Mergentheim ein, wo ich im Sommer 1949 die Reifeprüfung bestand.

Das Medizinstudium begann ich im Wintersemester 1949/50 an der Universität Würzburg und legte hier im Frühjahr 1952 die ärztliche Vorprüfung ab. Im Wintersemester 1953/54 und im Sommersemester 1954 studierte ich als Austauschstipendiat in Berlin. Im April 1956 beendete ich in Würzburg mit der ärztlichen Prüfung mein Medizinstudium.

Nach dem Staatsexamen war ich als Assistent in der Anstalt für Gesundheitssicherung u. Übungsbehandlung der LVA Unterfranken in Ohlstadt/Obby. tätig. Die Arbeiten zu dieser Dissertation begann ich Anfang Oktober 1956 und beendete sie nach mehrmaliger Unterbrechung durch Assistententätigkeit und Vertretungen im Januar 1958.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Friedrich Amend

